

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2811707号

(45)発行日 平成10年(1998)10月15日

(24)登録日 平成10年(1998)8月7日

(51)Int.Cl.⁶ 譲別記号 F 1
B 01 D 39/04 B 01 D 39/04
A 61 M 1/34 A 61 M 1/34
D 04 H 3/00 D 04 H 3/00 J
// D 01 F 6/62 D 01 F 6/62 301 E

請求項の数2(全8頁)

(21)出願番号 特願平1-21936
(22)出願日 平成1年(1989)1月30日
(65)公開番号 特開平2-203909
(43)公開日 平成2年(1990)8月13日
審査請求日 平成8年(1996)1月30日

(73)特許権者 99999999
東洋紡績株式会社
大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
(72)発明者 大野 仁
滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋
紡績株式会社総合研究所内
(72)発明者 櫻井 秀彦
滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋
紡績株式会社総合研究所内
(72)発明者 八木 見
滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋
紡績株式会社総合研究所内
審査官 新居田 知生

(58)調査した分野(Int.Cl.⁶, DB名)
B01D 39/00 - 39/20
A61M 1/34

(54)【発明の名称】白血球除去用纖維及び白血球除去フィルター

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】纖維直径が0.3~10μmである極細纖維の
糸径分布における分布の中心値(分布の最頻度を示す糸
の直径)の90%よりも細い細糸径領域の占める割合が25
%以下である白血球除去用纖維。

【請求項2】フィルターを構成する纖維直径が0.3~10 *
 $\rho - \gamma$

2

* μmである極細纖維の糸径分布における分布の中心値
(分布の最頻度を示す糸の直径)の90%よりも細い細糸
領域の占める割合が25%以下であり、フィルターを構成
する纖維で形成される下式による平均動水半径[D_{h1}]
が6 μm以下、[D_{h1}]が2.5 μm以上である耐溶血性に
優れる白血球除去フィルター。

$$D_{h1} = \frac{1}{4} \frac{\rho - \gamma}{\gamma} \quad (1)$$

BEST AVAILABLE COPY

$$D_{HT} = \frac{\rho - \gamma_m}{4 \gamma_m} \times \bar{\gamma}_c \quad \text{--- [2]}$$

ここで D_{HT} : 全部の繊維で構成されるみかけの平均動水半径 (μm)

D_{HL} : 細糸径領域部のみかけの平均動水半径 (μm)

ρ : 繊維密度 (g/cm^3)

γ_m : 繊維の充填密度 (g/cm^3)

$\bar{\gamma}_c$: 糸の平均直径 (μm)

$\bar{\gamma}_c$: 分布の中心値の 90% よりも細い細糸径領域部の糸の平均直径 (μm)

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は、血液あるいは白血球を含む体液、リンパ液やそれらの処理液から白血球を除去するためのフィルターに関し、なかでもヘマトクリット 49 以上の高ヘマトクリットの血液や、濃厚赤血球などの高粘性血液に対しても血球損傷の少い血液適合性に優れ、しかも高い白血球の除去並びに高い赤血球の回収を安定して発揮し得る白血球除去フィルターに関するものである。

(従来の技術)

輸血に関しては現在従来の全血輸血から患者の必要に応じた成分のみの輸血へと移行している。すなわち、従来の全血輸血や赤血球濃厚液輸血ではこれらを輸血された患者に白血球の組織適合性抗原の不適合や、輸血液中の白血球の作用による発熱、頭痛、吐き気等の副作用を起こす場合が多い。従って赤血球のみを必要とする一般的の輸血には、余分な成分はできるだけ含まない赤血球のみを含有する血液の輸血を行う方が良いと教えられる様になってきた。

全血から白血球を除去する方法としては、遠心法、デキストラノ硫酸法、フィルター法や洗浄法などがあるが、操作の簡便さや低コストさらには、効率の面からフィルター法を主体に検討が進められている。フィルター法は、繊維素材や充填方法の検討、とくに繊維径や充填率で白血球除去性能、分離効率を上げる努力がなされており、その様な例としては例えば特公昭58-54125号公報に開示された合成繊維、半合成繊維についての検討がある。

しかしながら、フィルター法においては全血から約 $3 \times 8 \mu m$ 径の赤血球と約 $10 \mu m$ の大きさを持つ白血球の分離を行うものであり、ほぼ同程度の大きさを持つ血球のうち赤血球は完全に通過させ、白血球を完全に阻止す

る非常にシャープな分離を行なわなければならないため、血球分離の条件においてはしばしば赤血球が破れ溶血が発生する問題をかかえている。白血球の除去能力を高めるため、直径が $3 \mu m$ 以下の極細繊維を用いる技術が特開昭61-276564号公報に開示されているがこのような極細繊維では処理の対象である血液中のヘマトクリットが高い場合において血液の粘度が高くなり、フィルターの処理能力が低下するとともにしばしばフィルター繊維間にめづまりが発生し、ひいては溶血にまで発生する問題がある。

(発明が解決しようとする課題)

本発明は、この様な問題点を解決した高ヘマトクリット値の血液に対しても血液損傷の少い血液適合性に優れ、しかも高い白血球の除去、並びに高い赤血球の回収を安定して発揮し得る白血球除去フィルターの提供を目的とするものである。

(課題を解決するための手段)

本発明は、白血球を除去する繊維間の間隙を特定範囲かつ均一に揃えることにより血液処理時のめづまりを抑え、血液粘度の高い高ヘマトクリットの血液においても安全に処理し得る白血球除去フィルターであって、

(1) 繊維直径が $0.3 \sim 10 \mu m$ である極細繊維の糸径分布における分布の中心値 (分布の最頻度を示す糸の直径) の 90% よりも細い糸径領域の占める割合が 25% 以下である白血球除去用繊維及び

(2) フィルターを構成する繊維直径が $0.3 \sim 10 \mu m$ である極細繊維の糸径分布における分布の中心値 (分布の最頻度を示す糸の直径) の 90% よりも細い糸径領域が占める割合が 25% 以下であり、フィルターを構成する繊維で形成される下式で示される平均動水半径 (D_{HT}) が $6 \mu m$ (D_{HL}) が $2.5 \mu m$ 以上である耐溶血性に優れる白血球除去フィルターである。

$$D_{HT} = \frac{\rho - \gamma_m}{4 \gamma_m} \times \bar{\gamma} \quad [1]$$

$$D_{HL} = \frac{\rho - \gamma_m}{4 \gamma_m} \times \bar{\gamma}_L \quad [2]$$

ここで D_{HT} : 全部の纖維で構成されるみかけの平均動水半径 (μm)

D_{HL} : 細糸径領域部のみかけの平均動水半径 (μm)

ρ : 繊維密度 (g/cm^3)

γ_m : 繊維の充填密度 (g/cm^3)

$\bar{\gamma}$: 糸の平均直径 (μm)

$\bar{\gamma}_L$: 分布の中心値の 90% よりも細い細糸径領域部の糸の平均直径 (μm)

本発明のフィルターを構成する極細纖維素材は血液を変質させない合成纖維素材であることが必要で例えばポリエステル、ポリアミド、ポリオレフィン等であるが、ポリエステルが特に好ましい。

前記極細纖維の纖維直径は 0.3~10 μm が好ましく、かつ糸径分布により特定される。第1図及び第2図で示されるように、本発明に用いられる極細纖維の糸径分布は、分布の中心値、(分布の最頻度を示す糸径)の 90% (第1図では $1.6 \times 0.9 = 1.44 \mu m$; 第2図では $1.5 \times 0.9 = 1.35 \mu m$) よりも細い糸径の糸が占める割合が 25% 以下である。白血球除去フィルターに用いられる極細纖維はメルトブロー紡糸や、フラッシュ紡糸あるいは易割型、海島型複合纖維があるが、糸径を均一に揃えることは難しく、通常は正規分布を示し、本発明でいう糸径分布の中心値の 90% よりも細い糸が占める割合は多い。

白血球除去において、血液は纖維間の間隙を流れ、その間に白血球が纖維に接触し吸着除去される。白血球除去効率は纖維間隙が小さいほど、即ち細い纖維を高密度に充填するほど高くなるが、一方では前記のように、めづまりが発生し血液処理速度の低下のみならず溶血を来たす。溶血を惹起せず、白血球除去効率にも優れるフィルターとするには纖維間隙を適正にすることである。その纖維間隙は、纖維がからみ合ったものでは糸径と高密度(充填密度)によって決定される。糸径の細い纖維と太い纖維が共存する場合細い纖維部分は太い纖維部分に比べ纖維間隙が狭くなり目詰りの原因となる。

糸径分布の中心値の 90% よりも細い糸の占める割合が 25% 以下であれば纖維間隙が極端に狭い部分が少なく、

纖維間隙は均一となり、溶血が抑制され高ヘマトクリットの血液でも十分に処理しうる。

本発明では更に前記式 [1] [2] で示される平均動水半径 [D_{HT}] が 6 μm 以下、 [D_{HL}] が 2 μm 以下であり、平均動水半径 [D_{HL}] が 2 μm 以下になると溶血が生じやすくなり、 [D_{HT}] 6 μm 以上になると白血球除去効率が低下する。

30 本発明で特定する纖維はメルトブロー紡糸時のポリマー溶融粘度の適正化すなわち使用するポリマーの重合度を高め、紡糸温度を低めにすることにより溶融粘度をあげること及び紡糸時の空気量をコントロールすることによりつくることができる。

(実施例)

本発明における実施例および比較例ではいずれもメルトブロー法により得られた極細纖維の不織布を用い、抗凝固剤として ACD (アッシュドサイトレートデストロース) 液を用いた新鮮牛血液を用い、牛血液の初期処理速度 (濾過速度) を 40ml/min を目標に 500ml の血液処理を行った。

尚、白血球除去能としては採取血液を 500 倍に希釈し、常法の溶血処理液コールターカウンターにより白血球数を計数し、 [1 - (出口白血球数 / 入口白血球数)] × 100% として除去率を算出した。

また処理血液の溶血の有無は常法 O - トリジン比色定量法により行った。また糸径分布は得られた極細纖維を走査電子顕微鏡により写真撮影を行い、1種類のサンプルにおいて 300 点の計測を行うことにより測定を行った。

また、ポリエチレンテレフタレート繊維の比重としては 1.38g/cm^3 を用いて(平均)動水半径を算出した。

実施例1

極限粘度0.55のポリエチレンテレフタレートを用いてメルトブロー法により紡糸温度 285°C で紡糸した。得られた極細繊維の平均糸径(γ_T)は $1.70\mu\text{m}$ で、第1図に示すような糸径分布で細糸領域の占める割合は18%であった。

この繊維を用いて第1表に示すような平均動水半径になるように充填したフィルターを用いて牛血による白血球除去性能を評価した。結果を第2表に示す。表から明らかなように高ヘマトクリット血液においても溶血を惹起することなく優れた、白血球除去性能を示した。

実施例2

極限粘度の0.58のポリエチレンテレフタレートを用いてメルトブロー法により紡糸温度 285°C で紡糸した。得られた極細繊維の平均直径は $3.76\mu\text{m}$ で、第3図に示すような糸径分布で細糸領域の占める割合は15%であった。

この繊維を用いて第1表に示すような平均動水半径になるように充填したフィルターを用いて牛血による白血球除去性能を評価した。結果を第2表に示す。表から明らかなように高ヘマトクリット血液においても溶血を惹起することなく、優れた白血球除去性能を示した。

比較例1

実施例1で用いたと同じ極細繊維10gを採取し充填率を 0.19g/cm^3 として充填し、実施例と同様の評価を行ったところ第2表に示すようにヘマトクリット値40~60の血液において溶血及び処理速度の著しい低下を示す問題点を示した。尚、この場合の細糸径領域部のみかけの平均動水半径は第1表に示すように $1.94\mu\text{m}$ と小さく $2.5\mu\text{m}$ 以下であった。

比較例2

実施例1で用いたと同じ極細繊維10gを採取し充填率

0.09g/cm^3 として充填し実施例と同様の評価を行ったところ第2表に示すように白血球除去性能において初期は良好であるが、経時に低下を示す問題点を示した。尚、この場合の平均動水半径(D_{h1})は第1表に示すように $6.04\mu\text{m}$ と大きく、 $6\mu\text{m}$ 以上であった。

比較例3

極限粘度0.5のポリエチレンテレフタレートを用いてメルトブロー法により紡糸温度 300°C で紡糸した。

得られた繊維は第2図に示す糸径分布を示し、細糸領域の割合の多い極細繊維であった。また極細繊維の平均糸径(γ_T)は $1.73\mu\text{m}$ と実施例1とほとんど同じであったが、糸径の最頻値の90%の値よりも細い細糸径領域部の占める割合は34%と多く、その細糸径領域部の平均糸径(γ_L)は $1.17\mu\text{m}$ であった。

この極細繊維を10g採取し実施例1と同じく嵩密度 0.11g/cm^3 に充填し、同様に牛血液評価を行ったところ、ヘマトクリット40では良かったがヘマトクリット49や60の血液を処理した際、処理速度が経時に低下するとともに赤血球が破れ、溶血が発生する問題があった。

比較例4

実施例2で用いたと同じ極細繊維10gを採取し、充填率を 0.33g/cm^3 として充填し実施例と同様の評価を行ったところ第2表に示すようにヘマトクリット49以上の血液において溶血を示すとともに、全体に処理速度の著しい低下を示す問題点を示した。尚この場合の細糸径領域部のみかけの平均動水半径(D_{h1})は $2.3\mu\text{m}$ と小さく $2.5\mu\text{m}$ 以下であった。

比較例5

実施例2で用いたと同じ極細繊維10gを採取し、充填率を 0.18g/cm^3 として充填し、実施例と同様の評価を行ったところ第2表に示すように白血球除去性能として初期は良好であるが経時に低下する問題点を示した。

尚この場合のみかけの平均動水半径は、第1表に示すように $6.27\mu\text{m}$ と大きく $6\mu\text{m}$ 以上であった。

第1表 実施例・比較例の白血球フィルター仕様

| | 平均糸径 \bar{d}_T (μm) | 最頻度を示す 糸径 (μm) | 細糸径領域の 平均糸径 \bar{d}_L (μm) | 細糸径領域の 占める割合 (%) | 全体のみかけの 平均動水半径 D_{Hr} (μm) | 細糸径領域のみかけの 平均動水半径 D_{HL} (μm) | 充填率 (g/cm ³) |
|------|--------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 実施例1 | 1.70 | 1.50 | 1.24 | 18 | 4.91 | 3.58 | 0.11 |
| 実施例2 | 3.78 | 3.40 | 2.91 | 15 | 3.38 | 2.62 | 0.30 |
| 比較例1 | 1.70 | 1.50 | 1.24 | 18 | 2.66 | 1.94 | 0.19 |
| 比較例2 | 1.70 | 1.50 | 1.24 | 18 | 6.90 | 5.04 | 0.08 |
| 比較例3 | 1.73 | 1.60 | 1.17 | 34 | 4.09 | 3.38 | 0.11 |
| 比較例4 | 3.76 | 3.40 | 2.91 | 15 | 2.99 | 2.31 | 0.33 |
| 比較例5 | 3.78 | 3.40 | 2.91 | 15 | 6.27 | 4.85 | 0.18 |

BEST AVAILABLE COPY

第2表 実施例・比較例の白血球除去性能

| | 試験血液 | 初期処理速度 | 初期白血球除去率 | 血液500ml/處理速度 | 血液500ml/處理時 の白血球除去率 | 溶血 |
|------|------------|----------|----------|--------------|------------------------|--------|
| 実施例1 | ヘマトクリット値40 | 40ml/min | 98%以上 | 38ml/min | 98%以上 | 溶血を認めず |
| | 〃 48 | 40〃 | 〃 | 36〃 | 〃 | 〃 |
| | 〃 60 | 35〃 | 〃 | 30〃 | 〃 | 〃 |
| 実施例2 | 〃 40 | 40ml/min | 98%以上 | 36ml/min | 98%以上 | 溶血を認めず |
| | 〃 48 | 37〃 | 〃 | 33〃 | 〃 | 〃 |
| | 〃 60 | 32〃 | 〃 | 27〃 | 〃 | 〃 |
| 比較例1 | 〃 40 | 40ml/min | 98%以上 | 15ml/min | 98%以上 | 溶血発生 |
| | 〃 48 | 35〃 | 〃 | 10〃 | 〃 | 〃 |
| | 〃 60 | 30〃 | 〃 | 5〃 | 〃 | 〃 |
| 〃 2 | 〃 40 | 40ml/min | 97% | 38ml/min | 71% | 溶血を認めず |
| | 〃 48 | 40〃 | 98% | 37〃 | 63% | 〃 |
| | 〃 60 | 40〃 | 97% | 36〃 | 69% | 〃 |
| 〃 3 | 〃 40 | 40ml/min | 98%以上 | 30ml/min | 98%以上 | 溶血を認めず |
| | 〃 48 | 40〃 | 〃 | 18〃 | 〃 | 溶血発生 |
| | 〃 60 | 32〃 | 〃 | 10〃 | 〃 | 〃 |
| 〃 4 | 〃 40 | 38ml/min | 98%以上 | 29ml/min | 98%以上 | 溶血を認めず |
| | 〃 48 | 35〃 | 〃 | 10〃 | 〃 | 溶血発生 |
| | 〃 60 | 28〃 | 〃 | 10〃 | 〃 | 〃 |
| 〃 5 | 〃 40 | 40ml/min | 96% | 38ml/min | 52% | 溶血を認めず |
| | 〃 48 | 40〃 | 97% | 33〃 | 56% | 〃 |
| | 〃 60 | 39〃 | 97% | 24〃 | 59% | 〃 |

(発明の効果)

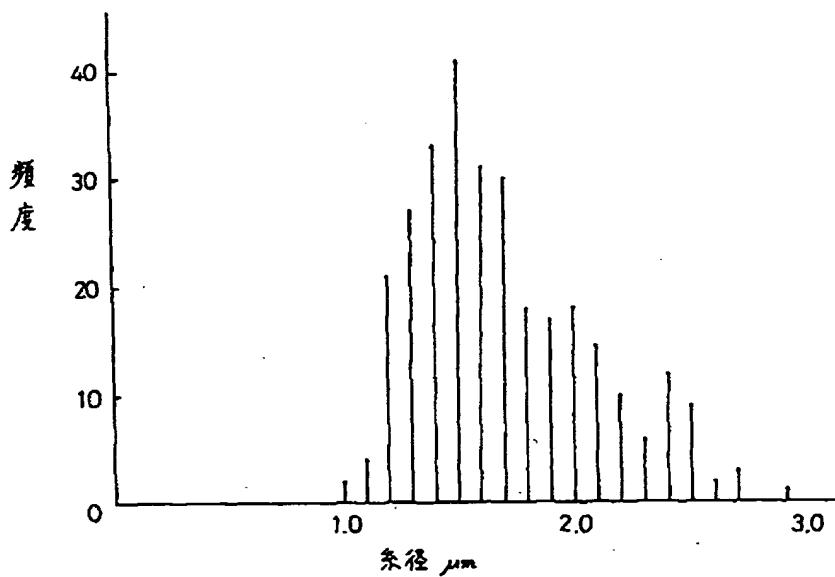
本発明によるとき、白血球除去効果の低下なくして、

通常の血液処理においても、高ヘマトクリット値の血液 50 【図面の簡単な説明】

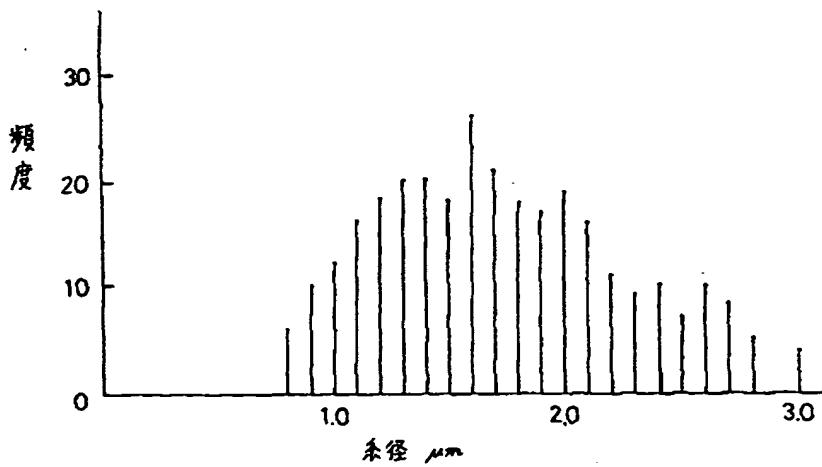
処理においても溶血現象を惹起しない優れた性能の白血球除去フィルターを提供する。

第1図は、実施例1によって得られた極細纖維の糸径分
布図であり、第2図は比較例3によって得られた糸
径分布図である。

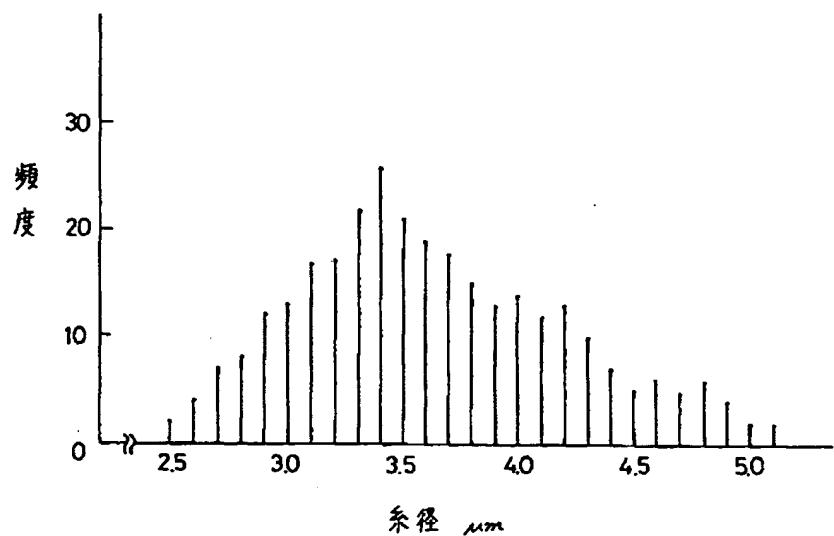
【第1図】



【第2図】



【第3図】



BEST AVAILABLE COPY